

Anita Gomes Alves de Paiva

O sistema endocanabinóide: recetores canabinóides e fibrose da pele
Endocannabinoid system: cannabinoid receptors and skin fibrosis

março, 2019

FMUP

Anita Gomes Alves de Paiva

O sistema endocanabinóide: recetores canabinóides e fibrose da pele
Endocannabinoid system: cannabinoid receptors and skin fibrosis

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutora Inês Bastos Correia de Sá

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2019

FMUP

Eu, Anita Gomes Alves de Paula, abaixo assinado, nº mecanográfico 201304209, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Anita Gomes Alves de Paula

NOME

Anita Gomes Alves de Paiva

NÚMERO DE ESTUDANTE

201304209

E-MAIL

anitalvespaiva@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

O sistema endócrino: receptores cancerígenos e fibrose da pele

ORIENTADOR

Doutora Inês Bastos Correia de Sá

COORDENADOR (se aplicável)

—

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação: Anita Gomes Alves de Paiva

**Dedico à minha família e
ao Miguel pelo apoio
incondicional.**

O sistema endocanabinóide: recetores canabinóides e fibrose da pele

Anita Paiva¹, Dr. ^a Inês Correia-Sá, MD^{2,3}

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

² Departamento de Cirurgia Plástica, Reconstructiva e Estética no Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

³ Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal



Morada do autor: Avenida Principal, Edifício Limasol, número 4512, terceiro esquerdo trás, 4535-013, Lourosa, Santa Maria da Feira

E-mail do autor: anitalvespaiva@gmail.com

Declaro que não há conflito de interesses entre os autores do artigo intitulado “O sistema endocanabinóide: rectores canainóides e fibrose da pele”

Título para cabeçalho: O sistema endocanabinóide e fibrose da pele

Endocannabinoid system: cannabinoid recptors and skin fibrosis

Glossário de abreviaturas

A2Ar – recetores A2A da adenosina

EGF – *Endotelial growth factor*

PDGF – *Platelet derived growth factor*

PPAR- γ – *peroxisome proliferator-activated receptor*

TGF- β – *Transforming growth factor beta*

O sistema endocanabinóide: recetores canabinóides e fibrose da pele

Resumo

Introdução: A inflamação exuberante da pele pode causar cicatrização cutânea anormal, com formação de tecido fibrótico excessivo. Componentes anti-inflamatórios e anti-fibróticos têm sido estudados como potenciais agentes terapêuticos desta condição. O sistema endocanabinóide participa na homeostasia da pele. A sua desregulação pode estar envolvida em patologias do foro cutâneo, como fibrose cutânea patológica. Neste estudo, tenta-se entender o papel dos recetores canabinóides e de outros recetores, como os da adenosina e os *PPAR-γ*, que interfiram com o sistema canabinóide na fibrose cutânea.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa de artigos na *PubMed*, com as palavras-chave “cannabinoid” e “skin”, tendo sido obtidos 282 artigos.

Resultados: Dos 282 artigos encontrados na *PubMed*, restaram 38 artigos após leitura do título. 13 artigos foram excluídos após leitura do resumo. Dos 25 artigos lidos na íntegra, 8 artigos subordinados ao tema foram incluídos neste estudo.

Discussão: Os recetores canabinóides CB1 e CB2 apresentam efeitos opostos na fibrose cutânea. Em modelos de fibrose cutânea induzida experimentalmente, a inativação de recetores CB1 e a ativação de recetores CB2 demonstraram um efeito anti-fibrótico. Outros recetores como os da adenosina e os *PPAR-γ* também estão envolvidos. A sua ativação resulta num efeito pró-fibrótico e anti-fibrótico, respetivamente.

Conclusão: Para além dos recetores canabinóides, outros recetores modulam a resposta fibrótica ao nível da pele. Desta forma, uma alternativa multi-terapêutica que englobe estes recetores poderá ser uma potencial abordagem terapêutica em contexto de cicatrização cutânea anormal com excesso de formação de tecido fibrótico.

Palavras-chave: Sistema endocanabinóide, recetores canabinóides, fibrose, pele, cicatrização anormal

Endocannabinoid system: cannabinoid receptors and skin fibrosis

Abstract

Introduction: Exuberant skin inflammation may lead to abnormal skin healing with excessive fibrotic tissue formation. Anti-inflammatory and anti-fibrotic agents have been studied as potential treatment for this condition. The endocannabinoid system takes part in skin homeostasis. Its deregulation may be involved in skin diseases like pathological cutaneous fibrosis. In this study, we try to understand how cannabinoid receptors and other receptors, like adenosine and PPAR- γ , interfere in the cannabinoid system in cutaneous fibrosis.

Materials and Methods: An article search was performed on PubMed, with the key words “cannabinoid” and “skin”. 282 articles were found.

Results: From the 282 articles found on PubMed, only 38 were left after reading the title. After reading the abstract 13 were excluded. From the 25 articles left, 8 were included in this study, after integral paper reading.

Discussion: The cannabinoid receptors CB1 e CB2 have opposite effects in cutaneous fibrosis. In experimental models of cutaneous fibrosis, CB1 receptor inactivation and CB2 receptor activation showed anti-fibrotic effect. Other receptors like adenosine receptors and PPAR- γ are also involved. Their activation leads to a pro-fibrotic effect and anti-fibrotic effect, respectively.

Conclusion: Besides cannabinoid receptors, other receptors intervene in the fibrotic response in the skin. A multi-therapeutic approach including these receptors may have a potential role in the treatment of abnormal skin healing with excessive fibrotic tissue formation.

Key words: Endocannabinoid system, cannabinoid receptors, fibrosis, skin, abnormal healing

Introdução

Fibrose cutânea

A cicatrização ao nível da pele é um processo dinâmico que compreende quatro fases que podem ser divididas de forma arbitrária: coagulação e hemóstase, inflamação, proliferação e remodelação com formação de tecido cicatricial ¹. Este processo é coordenado por citocinas que incluem o TGF- β . O TGF- β está associado a fenómenos fibróticos que ocorram neste contexto ².

Após queimaduras, lesões traumáticas ou incisões cirúrgicas pode haver cicatrização cutânea exuberante que resulta na formação de cicatrizes hipertróficas ou cicatrizes queloides, com perda funcional permanente e desfiguração ³. A sua incidência ainda não é conhecida, mas constituem um desfecho comum. É de ressaltar que, apesar de ambas resultarem de uma cicatrização excessiva, estas entidades são diferentes. Num quelóide, ocorre deposição tecidular para além dos limites da lesão inicial, enquanto que as cicatrizes hipertróficas não se estendem para além das margens da lesão original. Existem também outras diferenças a ressaltar. Ao contrário das cicatrizes hipertróficas, os queloides não regredem com o tempo, são difíceis de corrigir cirurgicamente e não provocam contração da cicatriz ⁴. Para além disso, a patofisiologia da formação de uma cicatriz hipertrófica envolve uma fase proliferativa muito ativa, com formação de tecido cicatricial não funcionante, altamente vascularizado, com abundantes células inflamatórias e fibroblastos a contribuírem para uma deposição exagerada de componentes da matriz extracelular ³.

Neste contexto, verifica-se uma exuberante resposta inflamatória, na qual têm sido envolvidas células como os mastócitos, macrófagos e linfócitos, que vão contribuir para a libertação de citocinas também elas inflamatórias como o TGF- β , PDGF e EGF ⁵. Componentes não celulares também contribuem para este processo nomeadamente forças mecânicas, alterações específicas da idade e um atraso na reepitelização ⁶.

Dada a exuberante resposta inflamatória verificada neste processo de cicatrização patológica, alguns agente anti-inflamatórios e com ação anti-fibrótica têm vindo a ser estudados como potenciais alvos terapêuticos neste contexto ⁷, como é o caso dos recetores canabinóides CB1 e CB2 e de outros recetores que interfiram com o sistema endocanabinóide como os A2Ar e os recetores PPAR- γ .

O sistema endocanabinóide

O sistema endocanabinóide compreende os recetores canabinóides 1 e 2 (CB1 e CB2), os seus ligandos endógenos, anandamida e 2-araquidonoil-glicerol, e as enzimas responsáveis pela sua metabolização ⁸. Estes recetores estão acoplados a proteína G e diferem entre si nos padrões de distribuição e nos efeitos exercidos ⁹.

O desenvolvimento de agonistas de alta afinidade destes recetores permitiu fazer o seu mapeamento no corpo humano. O recetor CB1 tem uma localização essencialmente cerebral, mas também pode ser encontrado em tecidos periféricos, como o tecido adiposo, fígado, pâncreas, pele e músculo esquelético ^{10, 11}. O recetor CB2 encontra-se predominantemente em células do sistema imune, como nos macrófagos, linfócitos e células NK, e na pele, nomeadamente nas fibras nervosas cutâneas, nos mastócitos, nos macrófagos, nos queratinócitos da epiderme e nas células epiteliais dos folículos pilosos, das glândulas sebáceas e das glândulas sudoríparas exócrinas ^{11, 12}.

O sistema endocanabinóide está envolvido na manutenção da homeostasia da pele por influenciar crescimento, diferenciação e sobrevivência celulares assim como nas respostas imune e inflamatória. A desregulação deste sistema pode estar envolvida em certas doenças do foro cutâneo como condições patológicas que impliquem fibrose exuberante da pele, nomeadamente processos de cicatrização anormal e esclerose sistémica ^{8,13}, e poderá facilitar o desenvolvimento de outras patologias cutâneas como acne, dermatite seborreica, dermatite alérgica psoríase e até neoplasia da pele ¹³.

O objetivo é entender de que forma ambos os recetores canabinóides e outros recetores que interfiram com o sistema canabinóide influenciam os processos fibróticos a nível cutâneo.

Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa na PubMed, recorrendo às palavras-chave “*cannabinoid*” e “*skin*”. Foram encontrados 282 artigos. Após leitura do título de todos os artigos encontrados foram excluídos 244 e selecionados 38 para análise do resumo. Com base no resumo foram excluídos 13 artigos. Os 25

artigos remanescentes foram lidos na íntegra, excluídos 17 e incluídos no estudo 8 artigos subordinados ao tema.

Os restantes estudos incluídos foram obtidos pela consulta da bibliografia dos artigos originais.

Resultados

Dos 282 artigos encontrados numa fase inicial da pesquisa, apenas 25 artigos foram incluídos após leitura do título e resumo, todos eles analisados na íntegra. Destes artigos, apenas 8 foram incluídos no estudo, cujos resultados principais se encontram resumidos na Tabela 1.

A partir da leitura da bibliografia destes mesmos estudos, foram incluídos alguns estudos adicionais relacionados com o tema.

Discussão

O sistema endocanabinóide está envolvido em processos de fibrose cutânea, hepática e pancreática, através da modulação dos recetores canabinóides ^{14, 15}.

Em modelos murinos nos quais foi eliminada a expressão de recetores CB1 foram realizadas injeções de bleomicina (fármaco anti-neoplásico, utilizado frequentemente na prática clínica, incluindo em neoplasias da pele) para estudar o papel do recetor CB1 no desenvolvimento de fibrose cutânea ¹⁶. Demonstrou-se que os ratinhos *knock out* CB1^{-/-} estavam protegidos da fibrose cutânea induzida pela bleomicina, com diminuição do espessamento da derme e das contagens de miofibroblastos, linfócitos T e macrófagos, prevenindo a subsequente ativação de fibroblastos e acumulação de colagénio e diminuindo a resposta cicatricial. No mesmo estudo, a ativação dos recetores CB1 com um agonista seletivo designado araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA), demonstrou um aumento da infiltração dos leucócitos com um aumento da resposta fibrótica à bleomicina. Nestes modelos, o recetor CB1 foi crucial para a infiltração de leucócitos e ativação secundária de fibroblastos e, portanto, este recetor exerceu efeitos pró-fibróticos indiretamente ao regular a infiltração dos leucócitos. A sua inativação demonstrou um efeito anti-fibrótico potente e poderá ser um potencial alvo terapêutico em casos patológicos de fibrose cutânea ⁹.

Um outro modelo experimental de fibroblastos dérmicos obtidos de modelos murinos e pele de modelos humanos (a partir de biópsias cutâneas com 5 mm de espessura), com fibrose induzida pela bleomicina, estudou o efeito do canabinóide semi-sintético VCE-004.8, agonista selectivo do receptor CB2 ¹⁷. No tratamento com este agente verificou-se uma redução da espessura dérmica, da produção de colagénio pelos fibroblastos, da diferenciação em miofibroblastos, da infiltração de macrófagos e da desgranulação de mastócitos. Os mastócitos são células que, apesar de não serem necessárias para o desenvolvimento de fibrose cutânea, libertam mediadores inflamatórios como a IL-13 e a IL-1B que podem acelerar o seu desenvolvimento ¹⁸. Através destes mecanismos, a ativação dos recetores CB2 conseguiu prevenir eficazmente a fibrose dérmica induzida pela bleomicina. No ratinho poderá apresentar um efeito benéfico no contexto de fibrose cutânea patológica ¹⁷. Este efeito ficou também demonstrado em modelos experimentais de ratinhos *knock-out* CB2^{-/-} que se mostraram mais suscetíveis à fibrose induzida experimentalmente, com aumento da espessura dérmica ¹⁹. Tendo em conta que alguns agonistas dos recetores CB2 estão disponíveis e são bem tolerados (com apenas alguns efeitos adversos como tonturas, cefaleias e sonolência, por selectividade incompleta destes agonistas, com co-ativação do recetor CB1), estes poderão representar um potencial alvo terapêutico molecular em situações de fibrose anormal da pele ²⁰.

Um modelo experimental testou o papel dos recetores CB2 na regulação da fibrogénese durante um processo de cicatrização cutânea em modelos murinos. Os resultados obtidos foram consistentes com a evidência que tem vindo a ser demonstrada até à data: os recetores CB2 têm um papel na reparação da pele. O TGF-β1 e o TGF-β2 estão ambos envolvidos com a formação de cicatrizes hipertróficas através da estimulação de células inflamatórias, proliferação de fibroblastos e produção de matriz extracelular, portanto agentes com capacidade de inibir a via a jusante do recetor do TGF-β, têm sido utilizados com algum sucesso na redução da formação de cicatriz cutânea³. Foi demonstrada que a ativação do recetor CB2 com o agonista canabinóide seletivo GP1a diminui a deposição de colagénio e reduziu os níveis de TGF-β, atenuando ou até revertendo a fibrose cutânea após lesão traumática da pele em ratinhos ²¹. Logo, uma das possíveis explicações apresentadas para o efeito anti-fibrótico dos recetores CB2 é a modulação dos níveis de TGF-β ²².

A utilização do agonista seletivo CB2 GP1a foi utilizado num outro modelo experimental com conclusões semelhantes. Foi realizada uma excisão cutânea de cerca de 6 milímetros na face dorsal

da pele do ratinho que atingisse toda a espessura da derme. Na região da lesão, verificou-se uma sobre-expressão dos recetores CB2 no processo de cicatrização. A ativação destes recetores pelo agonista GP1a resultou numa redução da infiltração de macrófagos e neutrófilos, da expressão de IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β e VEGF (*“vascular endothelial growth factor”*, um fator essencial para a angiogénese), da acumulação de fibroblastos, da transformação fibroblastos-miofibroblastos, da expressão de pró-colagénio 1 e uma aceleração da re-epitelização. É de notar que a diminuição da expressão de VEGF não alterou a densidade neovascular, mas diminuiu o conteúdo em tecido de granulação da ferida. Verificou-se também uma redução macroscópica da contração da ferida, menor hipertrofia e espessura da epiderme e uma cicatriz dérmica também menos espessa. Desta forma, a ativação de recetores CB2 pode melhorar a cicatrização de feridas cutâneas através da diminuição da inflamação, aceleração da re-epitelização e atenuação da formação de cicatriz. Neste mesmo estudo, a utilização do antagonista CB2 AM-630, que bloqueou os efeitos destes recetores, mostrou um atraso na re-epitelização. Novamente se conclui que os recetores CB2 poderão ser uma nova aposta terapêutica em contexto de deposição exuberante e excessiva de tecido cicatricial ao nível da pele²³.

Um outro mecanismo proposto para o efeito anti-fibrótico dos recetores CB2 compreende a inibição de macrófagos com fenótipo M1. Um estudo de neuro-inflamação após lesão cerebral traumática em modelos murinos de impacto cortical experimentalmente controlado, sugere que a ativação dos recetores CB2 atenua a inflamação ao inibir os macrófagos com fenótipo pró-inflamatório M1 e ao ativar os macrófagos com fenótipo anti-inflamatório M2²⁴. No entanto, a ativação dos recetores CB2 inibe fibrose e a ativação dos macrófagos M2, apesar do seu fenótipo anti-inflamatório, promove fibrose, o que poderá parecer contraditório. No entanto, num modelo murino experimental de lesão e cicatrização cutâneas, a estimulação de recetores CB2 com agonistas como o JWH133 ou GP1a, demonstrou que o papel anti-fibrótico destes recetores é conseguido sobretudo à custa da modulação dos macrófagos com fenótipo M1²⁵.

Foram também utilizados modelos de esclerose sistémica para averiguar o papel dos recetores dos canabinóides na fibrose cutânea. Esta é uma doença do tecido conjuntivo que afeta não só a pele, mas também uma variedade de órgãos internos, nomeadamente o coração, os pulmões e o trato gastrointestinal. Apresenta uma fase precoce essencialmente inflamatória e uma fase mais tardia caracterizada por um aumento da libertação de colagénio e de outros componentes da matriz

extracelular por fibroblastos patologicamente ativados ⁹, o que condiciona fibrose e um espessamento progressivo da pele ¹⁷. Até ao momento, nenhum tratamento anti-fibrótico eficaz se encontra disponível para esta patologia. Em modelos murinos de esclerose cutânea, obtidos pela injeção local de bleomicina, o tratamento com o agonista seletivo JWH-133 do recetor CB2 diminuiu a proliferação de fibroblastos, a fibrose cutânea e pulmonar, a espessura da derme e a acumulação de colagénio na pele. Nestes modelos experimentais, a ativação dos recetores CB2 preveniu o desenvolvimento da fibrose cutânea induzida experimentalmente. Observou-se uma redução na fibrose dérmica e na inflamação no tratamento com agonistas CB2 o que alerta para a potencial utilização terapêutica destes agentes no tratamento de fases sobretudo precoces de esclerose sistémicas e de outras condições que cursem com fibrose cutânea patológica ²⁶.

No entanto, o papel do sistema endocanabinóide na fibrose cutânea não parece depender exclusivamente dos efeitos conseguidos pela modulação dos recetores CB1 e CB2. Um outro tipo de recetores envolvidos neste processo são os recetores A2A da adenosina (A2Ar), que têm um papel preponderante no desenvolvimento de fibrose cutânea e a sua sobre expressão já foi demonstrada em fibroblastos dérmicos no contexto de esclerose sistémica ²⁷. Um outro estudo utilizou o agonista seletivo CGS-21680 dos recetores A2A em fibroblastos dérmicos obtidos de modelos humanos, a partir de biópsias cutâneas de 5 mm do antebraço de 5 doentes afetados com esclerose sistémica e de 4 voluntários saudáveis. A ativação deste recetor levou a um aumento da produção de colagénio e da diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, resultando assim numa resposta fibrótica. Também modelos murinos com ausência de ADA (adenosina deaminase, uma enzima envolvida no metabolismo das purinas e responsável pela metabolização da adenosina), apresentaram desenvolvimento de fibrose. No entanto, este fenótipo fibrótico pode ser explicado diretamente pela ativação dos A2Ar mas também indiretamente pela ativação dos recetores CB1. Os recetores A2A e CB1 formam um heterómero no sistema nervoso central. Portanto, neste contexto, a função do recetor CB1 está dependente da co-ativação do A2Ar, ou seja, é necessário que ocorra ativação do A2Ar para que se possa desencadear toda a via de sinalização associada ao recetor CB1. Ficou demonstrado que uma concentração relativamente baixa do agonista não seletivo dos recetores CB1 e CB2 WIN55,212-2 (1 µM), por si só ineficaz a influenciar a deposição de colagénio, adquiria um potente efeito anti-fibrótico após bloqueio dos A2Ar pelo antagonista ZM-241385 (também ineficaz quando utilizado isoladamente). Isto parece ocorrer porque quando o recetor A2A é bloqueado, o recetor CB1 torna-se não responsivo ao efeito do seu agonista WIN55,212-2, que fica

então livre para atuar no recetor CB2, exercendo desta forma um marcado efeito anti-fibrótico. Este efeito foi posteriormente confirmado pela utilização do antagonista seletivo AM-630 do recetor CB2, cujo bloqueio levou à perda do efeito inibitório sinérgico da co-incubação com WIN55,212-2 e com ZM-241385. Agentes que bloqueiem o recetor A2A são também potenciais alvos terapêuticos em contextos de fibrose cutânea patológica, através do efeito anti-fibrótico sinérgico conseguido pela modulação simultânea do sistema canabinóide e adenosinérgico ²⁸.

Também os recetores *PPAR-γ* parecem apresentar um papel na modulação das respostas inflamatória e fibrótica na pele. A ativação deste recetor por agonistas como a rosiglitazona, um agente antidiabético, demonstrou prevenir inflamação, fibrose cutânea e lipoatrofia em modelos murinos de esclerose cutânea ²⁹. Os recetores *PPAR-γ* podem ser ativados por canabinóides endógenos e sintéticos. Com a utilização do canabinóide semi-sintético VCE-004.8, agonista simultaneamente dos recetores CB2 e *PPAR-γ*, demonstrou-se um efeito anti-fibrótico num modelo murino de esclerose cutânea, com capacidade para prevenir fibrose induzida experimentalmente pela bleomicina ¹⁷. Alguns autores demonstraram que um outro agonista dual dos recetores CB2 e *PPAR-γ*, o ácido ajulémico, análogo sintético do tetrahydrocannabinol, diminuía fibrose e inflamação cutâneas em modelos experimentais semelhantes ³⁰. Um estudo clínico demonstrou que o ácido ajulémico era seguro na esclerose sistémica e que teria potencial para ser utilizado como tratamento desta condição pelo seu efeito anti-inflamatório e anti-fibrótico ³¹. Os autores sugerem que agonistas destes dois recetores podem atenuar e até prevenir fibrose da pele pela diminuição da resposta inflamatória exacerbada que ocorre no contexto de cicatrização anormal, nomeadamente através do bloqueio da via de sinalização do TGF-β. Estes agonistas duplos são então agentes candidatos ao tratamento de distúrbios que cursem com fibrose patológica da pele

^{17, 30}.

Os estudos existentes até à data têm vindo a demonstrar que os recetores canabinóides apresentam papéis opostos na fibrose cutânea. No entanto, um destes estudos sugeriu a possibilidade de que o recetor CB1 seria o recetor predominante em modelos murinos de fibrose experimental induzida pela bleomicina. Nos fibroblastos de esclerose sistémica destes modelos, a expressão da enzima hidrólase da amida de ácidos gordos (FAAH) encontrava-se diminuída. Ratinhos *knock-out* para esta enzima, nos quais a sua expressão foi eliminada, mostraram-se mais susceptíveis à ação pró-fibrótica da bleomicina, sugerindo um papel anti-fibrótico desta enzima. No entanto, a inativação

dos recetores CB1 nestes mesmos ratinhos anulou por completo o efeito pró-fibrótico da inativação da enzima, enquanto que a inativação dos recetores CB2 apenas aumentou de forma moderada a fibrose cutânea. Estes achados sugerem que o recetor CB1 talvez seja um alvo mais promissor no tratamento de doenças fibróticas ³².

Conclusão

Vários estudos recentes evidenciam que a manipulação, quer genética quer farmacológica, do sistema endocanabinóide modula a resposta fibrótica ao nível da pele no ratinho. Os recetores CB1 e CB2 parecem ter papéis opostos em modelos experimentais de fibrose cutânea ³³. Por um lado, o recetor CB1 parece ser um recetor pró-fibrótico, logo, a inativação de recetores CB1 parece prevenir a ativação de fibroblastos, promovendo uma resposta anti-fibrótica potente, e contrariamente a ativação de recetores CB2 demonstrou um papel protetor contra a infiltração tecidual de leucócitos e a fibrose induzida experimentalmente, impedindo igualmente a libertação de mediadores pró-inflamatórios ³⁴. Desta forma, modelos com deficiência de recetores CB2 mostraram-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de fibrose ¹⁷. Componentes com atividade agonista nos recetores CB2 estão disponíveis e são bem tolerados, representando então um potencial alvo terapêutico no contexto de fibrose cutânea patológica²⁰.

Mas o sistema endocanabinóide não exerce efeitos na pele exclusivamente através da modulação dos recetores canabinóides. Também os recetores A2A e *PPAR-γ* parecem estar envolvidos no processo de fibrose cutânea. A ativação dos A2Ar apresenta um efeito pró-fibrótico. Por um outro lado, o bloqueio dos A2Ar (diretamente e indiretamente ao impedir a ativação dos recetores CB1) assim como a ativação dos recetores *PPAR-γ* apresentam um efeito anti-fibrótico em modelos murinos de esclerose cutânea ^{17, 28}. Em suma, no tratamento de contextos patológicos de fibrose cutânea e de cicatrização anormal, podemos intervir ao nível do sistema endocanabinóide, apostando numa abordagem multi-terapêutica que envolva não só os recetores CB1 e CB2 como também os recetores A2A e *PPAR-γ*. No entanto, o papel do sistema endocanabinóide na fibrose cutânea ainda não está totalmente compreendido e alguns aspetos importantes ainda merecem ser elucidados. Mais estudos são necessários no futuro que demonstrem que os canabinóides são seguros e eficazes no tratamento destas condições patológicas.

Bibliografia

1. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528-1542.
doi:10.1177/147323000903700531
2. Dabiri G, Campaner A, Morgan JR, Van De Water L. A TGF- β 1-dependent autocrine loop regulates the structure of focal adhesions in hypertrophic scar fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):963-970. doi:10.1038/sj.jid.5700187
3. Aarabi S, Longaker MT, Gurtner GC. Hypertrophic Scar Formation Following Burns and Trauma: New Approaches to Treatment. *PLoS Med.* 2007;4(9):e234.
doi:10.1371/journal.pmed.0040234
4. Ehrlich HP, Desmoulière A, Diegelmann RF, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol.* 1994;145(1):105-113.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030742><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1887298>.
5. Singer AJ, Clark RAF. Epstein1999_Woundhealing. *N Engl J Med.* 1999.
6. Tamaki K, Fujimoto M, Yano S, Komine M, Okochi H. Mechanical Stretching In Vitro Regulates Signal Transduction Pathways and Cellular Proliferation in Human Epidermal Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2004;122(3):783-790. doi:10.1111/j.0022-202x.2004.22328.x
7. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin - A possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol.* 2009;18(8):669-679. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00923.x
8. Río C del, Millán E, García V, Appendino G, DeMesa J, Muñoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochem Pharmacol.* 2018;157(June):122-133. doi:10.1016/j.bcp.2018.08.022
9. Marquart S, Zerr P, Akhmetshina A, et al. Inactivation of the cannabinoid receptor CB1 prevents leukocyte infiltration and experimental fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3467-3476. doi:10.1002/art.27642
10. Mackie K. Cannabinoid receptors: Where they are and what they do. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(SUPPL. 1):10-14. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x
11. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A.

- Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*. 2017;22(1):105-110. doi:10.1016/j.drudis.2016.08.005
12. Zheng JL, Yu TS, Li XN, et al. Cannabinoid receptor type 2 is time-dependently expressed during skin wound healing in mice. *Int J Legal Med*. 2012;126(5):807-814. doi:10.1007/s00414-012-0741-3
 13. Manuscript A. Novel Perspectives and Therapeutic Opportunities. *October*. 2009;30(8):411-420. doi:10.1016/j.tips.2009.05.004.The
 14. Manin S, Mallat A, Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F, Deveaux V. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1432-1440. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01397.x
 15. Bergmann F, Friess H, Pacher P, et al. Cannabinoids Reduce Markers of Inflammation and Fibrosis in Pancreatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2008;3(2):e1701. doi:10.1371/journal.pone.0001701
 16. Balistreri E, Garcia-Gonzalez E, Selvi E, et al. The cannabinoid WIN55,212-2 abrogates dermal fibrosis in scleroderma bleomycin model. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):695-699. doi:10.1136/ard.2010.137539
 17. Pollastro F, Bellido ML, del Río C, et al. The cannabinoid quinol VCE-004.8 alleviates bleomycin-induced scleroderma and exerts potent antifibrotic effects through peroxisome proliferator-activated receptor- γ and CB2 pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):1-14. doi:10.1038/srep21703
 18. Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(2):147-153. doi:10.1007/s11926-003-0043-3
 19. Buckley NE, McCoy KL, Mezey É, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB2 receptor. *Eur J Pharmacol*. 2000;396(2-3):141-149. doi:10.1016/S0014-2999(00)00211-9
 20. Akhmetshina A, Dees C, Busch N, et al. The cannabinoid receptor CB2 exerts antifibrotic effects in experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1129-1136. doi:10.1002/art.24395
 21. Li SS, Wang LL, Liu M, et al. Cannabinoid CB2 receptors are involved in the regulation of fibrogenesis during skin wound repair in mice. *Mol Med Rep*. 2016;13(4):3441-3450. doi:10.3892/mmr.2016.4961
 22. Zarruk JG, Fernández-López D, García-Yébenes I, et al. Cannabinoid type 2 receptor

activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. *Stroke*. 2012;43(1):211-219. doi:10.1161/STROKEAHA.111.631044

23. Wang LL, Zhao R, Li JY, et al. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *Eur J Pharmacol*. 2016;786(November 2017):128-136. doi:10.1016/j.ejphar.2016.06.006
24. Braun M, Khan ZT, Khan MB, et al. HHS Public Access. 2019:224-237. doi:10.1016/j.bbi.2017.10.021.Selective
25. Du Y, Ren P, Wang Q, et al. Cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation during skin wound healing by inhibiting M1 macrophages rather than activating M2 macrophages. *J Inflamm (United Kingdom)*. 2018;15(1):1-12. doi:10.1186/s12950-018-0201-z
26. Servettaz A, Kavian N, Nicco C, et al. Targeting the cannabinoid pathway limits the development of fibrosis and autoimmunity in a mouse model of systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2010;177(1):187-196. doi:10.2353/ajpath.2010.090763
27. Chan ESL, Fernandez P, Merchant AA, et al. Adenosine A2A receptors in diffuse dermal fibrosis: Pathogenic role in human dermal fibroblasts and in a murine model of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2632-2642. doi:10.1002/art.21974
28. Selvi E, Natale M, Garcia-Gonzalez E, et al. Adenosine A2A receptor activation stimulates collagen production in sclerodermic dermal fibroblasts either directly and through a cross-talk with the cannabinoid system. *J Mol Med*. 2011;90(3):331-342. doi:10.1007/s00109-011-0824-5
29. Wu M, Melichian DS, Chang E, Warner-Blankenship M, Ghosh AK, Varga J. Rosiglitazone abrogates bleomycin-induced scleroderma and blocks profibrotic responses through peroxisome proliferator-activated receptor- β . *Am J Pathol*. 2009;174(2):519-533. doi:10.2353/ajpath.2009.080574
30. García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, et al. Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR γ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. *Biochem Pharmacol*. 2019;163:321-334. doi:10.1016/j.bcp.2019.02.029
31. Burstein SH. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(2):1-10. doi:10.1002/prp2.394
32. Distler O, Distler JHW, Horn A, et al. Inactivation of fatty acid amide hydrolase exacerbates

- experimental fibrosis by enhanced endocannabinoid-mediated activation of CB1. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):2051-2054. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201823
33. Dey SK, Sharkey KA, Mechoulam R, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):277-296. doi:10.1016/j.tips.2015.02.008
 34. Tóth K, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C(ut)annabinoid” System. *Molecules*. 2019;24(5):918. doi:10.3390/molecules24050918
-
2. Dabiri G, Campaner A, Morgan JR, Van De Water L. A TGF- β 1-dependent autocrine loop regulates the structure of focal adhesions in hypertrophic scar fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2006;126(5):963-970. doi:10.1038/sj.jid.5700187
 3. Aarabi S, Longaker MT, Gurtner GC. Hypertrophic Scar Formation Following Burns and Trauma: New Approaches to Treatment. *PLoS Med*. 2007;4(9):e234. doi:10.1371/journal.pmed.0040234
 4. Ehrlich HP, Desmoulière A, Diegelmann RF, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol*. 1994;145(1):105-113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030742> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1887298>.
 5. Singer AJ, Clark RAF. Epstein1999_Woundhealing. *N Engl J Med*. 1999.
 6. Tamaki K, Fujimoto M, Yano S, Komine M, Okochi H. Mechanical Stretching In Vitro Regulates Signal Transduction Pathways and Cellular Proliferation in Human Epidermal Keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):783-790. doi:10.1111/j.0022-202x.2004.22328.x
 7. Kupczyk P, Reich A, Szepietowski JC. Cannabinoid system in the skin - A possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol*. 2009;18(8):669-679. doi:10.1111/j.1600-0625.2009.00923.x
 8. Río C del, Millán E, García V, Appendino G, DeMesa J, Muñoz E. The endocannabinoid system of the skin. A potential approach for the treatment of skin disorders. *Biochem Pharmacol*. 2018;157(June):122-133. doi:10.1016/j.bcp.2018.08.022
 9. Marquart S, Zerr P, Akhmetshina A, et al. Inactivation of the cannabinoid receptor CB1 prevents leukocyte infiltration and experimental fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3467-3476. doi:10.1002/art.27642
 10. Mackie K. Cannabinoid receptors: Where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*.

2008;20(SUPPL. 1):10-14. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x

11. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*. 2017;22(1):105-110. doi:10.1016/j.drudis.2016.08.005
12. Zheng JL, Yu TS, Li XN, et al. Cannabinoid receptor type 2 is time-dependently expressed during skin wound healing in mice. *Int J Legal Med*. 2012;126(5):807-814. doi:10.1007/s00414-012-0741-3
13. Manuscript A. Novel Perspectives and Therapeutic Opportunities. *October*. 2009;30(8):411-420. doi:10.1016/j.tips.2009.05.004.The
14. Manin S, Mallat A, Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F, Deveaux V. The endocannabinoid system as a key mediator during liver diseases: new insights and therapeutic openings. *Br J Pharmacol*. 2011;163(7):1432-1440. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01397.x
15. Bergmann F, Friess H, Pacher P, et al. Cannabinoids Reduce Markers of Inflammation and Fibrosis in Pancreatic Stellate Cells. *PLoS One*. 2008;3(2):e1701. doi:10.1371/journal.pone.0001701
16. Balistreri E, Garcia-Gonzalez E, Selvi E, et al. The cannabinoid WIN55,212-2 abrogates dermal fibrosis in scleroderma bleomycin model. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):695-699. doi:10.1136/ard.2010.137539
17. Pollastro F, Bellido ML, del Río C, et al. The cannabinoid quinol VCE-004.8 alleviates bleomycin-induced scleroderma and exerts potent antifibrotic effects through peroxisome proliferator-activated receptor- γ and CB2 pathways. *Sci Rep*. 2016;6(1):1-14. doi:10.1038/srep21703
18. Gruber BL. Mast cells in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5(2):147-153. doi:10.1007/s11926-003-0043-3
19. Buckley NE, McCoy KL, Mezey É, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB2 receptor. *Eur J Pharmacol*. 2000;396(2-3):141-149. doi:10.1016/S0014-2999(00)00211-9
20. Akhmetshina A, Dees C, Busch N, et al. The cannabinoid receptor CB2 exerts antifibrotic effects in experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1129-1136. doi:10.1002/art.24395
21. Li SS, Wang LL, Liu M, et al. Cannabinoid CB2 receptors are involved in the regulation of fibrogenesis during skin wound repair in mice. *Mol Med Rep*. 2016;13(4):3441-3450.

doi:10.3892/mmr.2016.4961

22. Zarruk JG, Fernández-López D, García-Yébenes I, et al. Cannabinoid type 2 receptor activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. *Stroke*. 2012;43(1):211-219. doi:10.1161/STROKEAHA.111.631044
23. Wang LL, Zhao R, Li JY, et al. Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *Eur J Pharmacol*. 2016;786(November 2017):128-136. doi:10.1016/j.ejphar.2016.06.006
24. Braun M, Khan ZT, Khan MB, et al. HHS Public Access. 2019:224-237. doi:10.1016/j.bbi.2017.10.021.Selective
25. Du Y, Ren P, Wang Q, et al. Cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation during skin wound healing by inhibiting M1 macrophages rather than activating M2 macrophages. *J Inflamm (United Kingdom)*. 2018;15(1):1-12. doi:10.1186/s12950-018-0201-z
26. Servettaz A, Kavian N, Nicco C, et al. Targeting the cannabinoid pathway limits the development of fibrosis and autoimmunity in a mouse model of systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2010;177(1):187-196. doi:10.2353/ajpath.2010.090763
27. Chan ESL, Fernandez P, Merchant AA, et al. Adenosine A2A receptors in diffuse dermal fibrosis: Pathogenic role in human dermal fibroblasts and in a murine model of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2632-2642. doi:10.1002/art.21974
28. Selvi E, Natale M, Garcia-Gonzalez E, et al. Adenosine A2A receptor activation stimulates collagen production in sclerodermic dermal fibroblasts either directly and through a cross-talk with the cannabinoid system. *J Mol Med*. 2011;90(3):331-342. doi:10.1007/s00109-011-0824-5
29. Wu M, Melichian DS, Chang E, Warner-Blankenship M, Ghosh AK, Varga J. Rosiglitazone abrogates bleomycin-induced scleroderma and blocks profibrotic responses through peroxisome proliferator-activated receptor- β . *Am J Pathol*. 2009;174(2):519-533. doi:10.2353/ajpath.2009.080574
30. García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, et al. Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR γ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. *Biochem Pharmacol*. 2019;163:321-334. doi:10.1016/j.bcp.2019.02.029
31. Burstein SH. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation. *Pharmacol Res*

Perspect. 2018;6(2):1-10. doi:10.1002/prp2.394

32. Distler O, Distler JHW, Horn A, et al. Inactivation of fatty acid amide hydrolase exacerbates experimental fibrosis by enhanced endocannabinoid-mediated activation of CB1. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):2051-2054. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201823
33. Dey SK, Sharkey KA, Mechoulam R, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(5):277-296. doi:10.1016/j.tips.2015.02.008
34. Tóth K, Ádám D, Bíró T, Oláh A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C(ut)annabinoid” System. *Molecules.* 2019;24(5):918. doi:10.3390/molecules24050918

Tabela 1. Principais conclusões acerca do papel dos receptores canabinóides e de outros receptores na fibrose cutânea

Estudo	Modelo experimental	Tamanho amostral	Receptores canabinóides envolvidos	Outros receptores envolvidos	Agonista	Antagonista	Papel na fibrose cutânea
S.Marquart et al, 2010 ⁹	Murino	16	CB1	-	ACEA	-	Pro-fibrótico
F.Pollastro et al, 2016 ¹⁷	Fibroblastos dérmicos murinos e humanos	*	CB2	PPAR-γ	VCE-004.8	-	Anti-fibrótico
S.S. Li et al, 2016 ²¹	Murino	155	CB2	-	GP1a	-	Anti-fibrótico
L.L. Wang et al, 2016 ²³	Murino	60	CB2	-	GP1A	-	Anti-fibrótico
Y.Du et al, 2018 ²⁵	Murino	105	CB2	-	-	AM-630	Pro-fibrótico
A.Servettaz et al, 2010 ²⁶	Murino	42	CB2	-	JWH133	-	Anti-fibrótico
E.Selvi et al, 2011 ²⁸	Fibroblastos dérmicos humanos	9	-	A2Ar	CGS-21680	-	Pro-fibrótico
S.H. Burstein et al, 2018 ³¹	Murino	16	CB1, CB2	PPAR-γ	WIN55,212-2 Ácido ajulémico	-	Anti-fibrótico Anti-fibrótico

Agradecimentos

À minha família por sempre acreditarem em mim e por me apoiarem em todas as fases deste percurso.

Ao Miguel pela ajuda incondicional ao longo de todos estes anos.

Aos meus amigos pela sua presença constante e pelo apoio ao longo do desenvolvimento deste projeto.

À minha orientadora, Dr.^a Inês Sá, pela sua disponibilidade e partilha de conhecimentos.

Anexos

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.